

## FOLOSIREA COMPUȘILOR ORGANICI DE SINTEZA ÎN TRATAMENTUL TUMORILOR MALIGNÉ

Árpád Kiss

Scopul final al cercetărilor chemoterapice, ca de altfel al tuturor cercetărilor oncologice experimentale, constă în vindecarea bolii canceroase și împiedicarea evoluției ei. Cu toate că în domeniul cercetărilor, privind biologia cancerului, cit și în acela al experiențelor oncologice s-au obținut rezultate remarcabile, nu putem afirma același lucru și în legătură cu tratamentul tumorilor maligne. Dificultatea provine mai ales din faptul că majoritatea cercetătorilor au încercat eficacitatea tratamentului unei substanțe chimice oarecare, în tumorile transplantate la diferite feluri de animale: la, om, aceste substanțe nu au corespuns speranțelor legate de ele.

Evaluarea eficacității unui preparat este îngreunată de faptul că diferitele specii de animale se comportă în mod diferit față de tumori, în ce privește faza inițială, incubanța, tipul de dezvoltare și vindecare spontană. Majoritatea tumorilor implantate au un efect dăunător minim asupra țesuturilor, prezintă rar metastaze, putând surveni în vindecări spontane. Tumoarea implantată se dezvoltă din celule străine, introduse în organism din afară, iar nu din celulele animalului bolnav.

În chemoterapia tumorilor putem aborda trei căi:

1. Distrugerea celulei prin substanțe citotoxice.
2. Inhibiția condițiilor de viață a celulei prin substanțe antimetabolice.
3. Inhibiția mitozei prin substanțe citostatice.

Profesorul R. Dohrn directorul stațiunii de cercetări zoologice din Neapole, a încercat cam 1000 de compuși chimici cu efect antimitotic. Rezultatele sale, și ale lui Forscher, arată că acțiunea antimitotică nu depinde de vreo structură chimică specială. Eficace sînt acele substanțe care au în structura lor una sau două grupe funcționale active, sau activabile, prezente în moleculă, sub formă de ion sau de radical. Aceste constatări au fost fructificate de *Goldaere*, *Lovelens* și *Roos*. S-au confirmat drept grupe funcționale active, grupele beta-cloretul, etilen-imin, epoxid și metilsulfonoxil.

Substanțele antimitotice pot, fi împărțite după mecanismul lor de acțiune, în două grupe principale. Cele aparținînd primei grupe își exercită acțiunea asupra nucleului în interchineză, provocînd acolo modificări, în urma cărora nucleul își pierde capacitatea de mitoză, sau chiar dacă se divid, celulele rezultate sînt fără vitalitate, degenerate. O acțiune asemănătoare au razele Röntgen și substanțele radioactive. Din cauza aceasta, compușii de mai sus au mai fost numiți și substanțe radiomimetice. (*Dustin*).

Substanțele din grupa a doua își exercită acțiunea inhibitivă, antimitotică, asupra nucleului aflat în metafază.

E bine ca preparatele sintetice de origine animală sau vegetală — să fie cercetate din punct de vedere farmacologic, înainte da fi întrebuințate în tratamentul tumorilor. În acest scop sînt necesare experiențe în serii mari și rapide. Foarte potrivită pentru acest scop este metoda lui *Warburg*, privind respirația tisulară și culturile de țesut. Sînt întrebuințate pe scară largă parameciile, la care sub acțiunea radiațiilor gamma, ultraviolete și a schimbărilor de temperatură etc., se pot observa fenomene degenerative asemănătoare cu cele întîlnite la vertebrate.

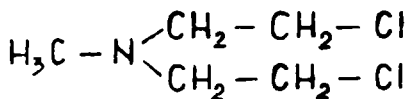
Drept substanțe antimitotice, avînd o acțiune asupra nucleului în interchineză (radiomimetice), *Sellei*, *Németh*, *Jáni*, *Meyer* și colaboratorii lor au folosit încă din 1934 diferite gaze de luptă. S-a constatat ca ipenta, prin faptul că scade glicoliza, dar nu influențează respirația, modifică metabolismul dăunător țesutului canceros într-un sens asemănător metabolismului țesuturilor normale. Cercetînd și celelalte acțiuni ale ipentei asupra organismului animalelor experimentale, autori de mai sus și-au exprimat părerea că acest gaz, după unele modificări chimice, poate fi aplicat ca medicament anticanceros.

*Berernblum* a stabilit în 1936 că derivații iperitei inhibă apariția cancerului experimental la șobolani, ba chiar sînt capabili să producă regresivitatea tumorilor dezvoltate.

*Gilman* și *Philips* în 1942, înlocuind radicalul sulfidic al iperitei cu amină, au obținut compuși (beta cloretilamina), care administrați parenteral, au produs regresivitatea limfosarcomului inoculat la șoareci.

Concomitent cu aceste experiențe a început sinteza derivaților iperitei ai iperitei, *Gilman*, *Goodman*, *Sindskog*, *Dougharty* și, mai târziu *Rhoads* și *Karnojsky* au aplicat acești derivați și la oameni, obținînd rezultate încurajatoare în cazuri de limfogranulomatoză, și în unele cazuri de limfosarcomatoză și leucemie.

Astăzi aplicăm un derivat al iperitei sub așa-numita formă „bis” metil-bis (beta-cloretil-amina), pe care autorii o preferă formei „tris” (tris-beta-cloretil-amina), deoarece, după *Karnojsky*, și *Rhoads*, provoacă mai rar tromboză și diateză hemoragică.

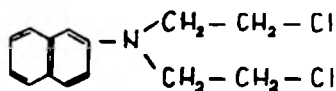


Observații clinice dobîndite timp de peste 10 ani arată că azoiperita se poate administra cu rezultate favorabile în anumite tumori maligne ale sistemului limfatic și vascular, fiind eficace mai ales în limfogranulomatoză și limfosarcomatoză. Bolnavii aflați în stare gravă se vindecă temporar, își recîștigă pentru un timp capacitatea de muncă, dar evoluția fatală a bolii nu poate fi oprită.

S-au făcut încercări repetate pentru sinteza unor substanțe asemănătoare.

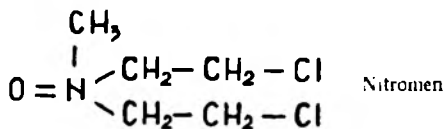
Am amintit pînă acum derivați în molecula cărora intră una, două sau trei grupe de cloretil. *Mosonyi*, *Németh*, *Sellei* și *Till* consideră mai puțin toxic derivatul conținînd trei grupe de cloretil, iar cele mai puțin toxice sînt, după părerea lor, preparatele „Mk. 49/I” și „Mk. 49/II”, ultimul conținînd și un grup metilic. Paralel cu scăderea toxicității, scade însă și eficacitatea.

Aplicarea preparatelor aromatice de azoiperită ca de ex. „CB 10481” (bis-/2-cloretil)-naftilamina nu au reprezentat un progres în chemoterapie, deși acestea au avantajul că pot fi administrate și peroral. Cu acest preparat s-au obținut rezultate remarcabile în leucemia limfoidă.

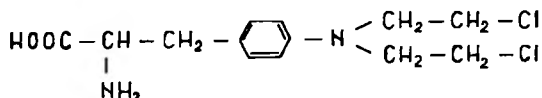


Preparatul „CB 1348” acid para-dicloretilaminofenilbutiric este mai puțin toxic ca azoiperita și poate fi administrat alit peroral cit și intravenos. Acest preparat a dat rezultate destul de bune în limfogranulomatoză și în leucemia cronică. Experimental s-a constatat că derivatul conținînd o singură grupă de cloretil, este mult mai slab, în schimb eficacitatea sa crește în cazul cînd cele două grupe de halogen-etil se află legate de doi atomi separați de azot.

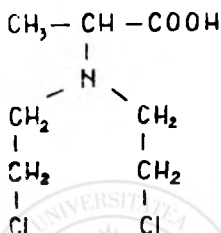
Preparatul japonez metil bis (beta cloretil-aminoxid) Nitromen, Mitomen, s-a dovedit a fi mai eficace decît azoiperita în experiențele pe animale.



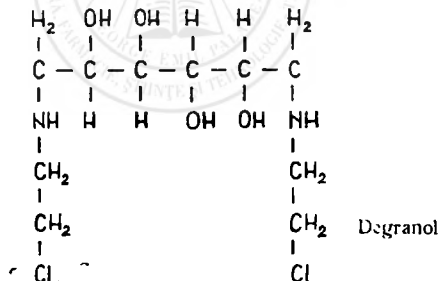
În ultimul timp azoiperita se prepară în combinație cu substanțe importante din punct de vedere vital, ca de ex. aminoacizii, sau glucidele. Acțiunea antitumorală a preparatului: para-di (2-cloretii) amino-1-fenilalanină a fost constatată de autori sovietici în 1955.



Autorii japonezi afirmă că N-bis-(beta cloretii)-alanina este aproximativ de 18 ori mai puțin toxică decât azoiperita, are același efect antimitotic, dar nu este vezicantă.



După cercetările lui *Kellner B.*, *Németh L.* și *Sellei C.*, dintre derivații de manită preparați de *Varga László* și colaboratorii, derivatul diaminic al manitei di-1,6-(beta cloretii-amin)-Degranol-1,6-dezoxi manit (B.C.M.) se poate aplica cu rezultate foarte bune în leucemia mieloidă și limfoidă, în limfogranulomatoză și limfosarcomatoză:

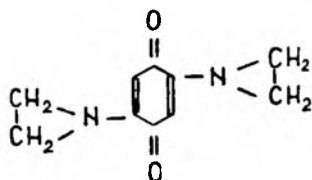


Potrivit observațiilor lui *Fritz Niggli*, comunicate în 1956, manita poate fi considerată drept o substanță protectoare față de acțiunea dăunătoare a radiațiilor asupra mitocondriilor ficatului.

Substanțele prezentate până acum au grupa sau grupele de cloretii legate de azot. Am subliniat că creșterea eficacității este influențată de grupa cloretică. Pe baza cercetărilor efectuate de *Eperjessy* și colaboratorii cu azoiperită, privind respirația celulară, credem că atomul de azot are un rol important, că derivatul alchilic al amoniacului și că alchilamina participă în oxidația biologică a celulei, deci și în metabolismul ei. *Eperjessy* și *Zatkureczki*, efectuând cercetări cu ajutorul metodei Warburg, au constatat că sub influența amoniacului, dar mai ales a derivaților alchilici ai amoniacului, coeficientul respiratoric al țesutului hepatic de șobolan scade, iar producția de corpi cetoni crește. Dintre derivații alchilici, cel mai eficace s-a dovedit trietanol-amina. Faptul, că și compuși conținând grupele alcanolamine pot acționa în mod similar cu



tatea comună a derivaților de alchil halogenat și etilenimic constă în faptul că sînt substanțe de alchilare bi-funcționale. S-au făcut experiențe și cu substanțe de alchilare de altă structură, dar printre ele nu s-au găsit compuși, care să poată fi aplicați cu rezultate mai bune decît cele de mai sus.

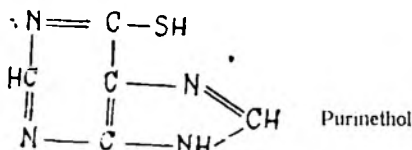


Cel mai nou preparat e „Bayer E 39“ 2,5-bis-N-propoxy 3,6-bis-etilenimino-benzochinon la care derivatul de mai sus benzochinon-etilenimic este cuplat cu încă două catene propanoxilice prin care toți atomii de carbon ai chinonei au fost substituiți. Cu aceste substanțe s-au obținut rezultate remarcabile în vindecarea diferitelor tipuri de tumori, alit în experiențele pe animale, cit și în practica clinică.

În grupa substanțelor antimitotice se încadrează printre altele și monoiodacetatele, monoiodacetaminele, cloracetofenona și clorpicrina care după *Gompel* împiedică contracția filamentelor fusului de diviziune. După *Lettre* această tulburare a mitozei poate fi apărută de acidul adenosin-trifosforic (ATP). Tot pe baza cercetărilor lui *Lettre* toxinele mitozei își desfășoară acțiunea în mitocondriu putînd fi regăsite tot în mitocondriu și nu în nucleu. După alți autori acești compuși își desfășoară acțiunea reacționînd cu grupa fosforică a acidului nucleic. Se mai presupune de asemenea că produșii de alchilare bifuncțională înmoaie filamentele acidului dextroribonucleic. Această teorie este valabilă mai ales asupra derivaților melaminici, dintre care, unii sînt folosiți demult în industria pentru apretarea fibrelor de bumbac datorită acțiunii lor de înmoadere. În ceea ce privește capacitatea de înmoadere, experiențele in vitro nu au putut demonstra în totdeauna paralelismul dintre această capacitate și acțiunea radiomimetică.

Colchicina și podofilina deși nu sînt produse sintetice, au acțiune antimitotică. Ele își desfășoară acțiunea asupra nucleului în diviziune.

Cholchicina este alcaloida brîndușei de toamnă (*Cholchimum autumnale*). Este o substanță cunoscută de mult, iar acțiunea ei asupra nucleului în diviziune a fost constatată de către cercetătorul italian *Pernice* încă din anul 1889. Totuși ea se folosește abia de două decenii.



După recunoașterea acțiunii antimitotice a cholchicinei s-a încercat și puterea antimitotică a celorlalți alcaloizi din plantă, însă fără rezultat. S-a încercat apoi să se introducă în molecula ei diferiți radicali. Un astfel de derivat a fost preparat și studiat de prof. *Zugrăvescu* și colab. care l-au obținut prin acțiunea reciprocă a cholchicinei și a izopropil-AlBr, după ce complexul a fost descompus cu  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Este o substanță galbenă cu punctul de fuziune  $115^\circ$  cu cristale ascuțite.

Acțiunea substanței a fost cercetată asupra tumorilor artificiale provocate la șoareci cu metilcolantren, apoi substanța s-a aplicat și în clinică. Aceste cercetări au dovedit că toxicitatea preparatului este de 25 ori mai mică, iar eficacitatea ei de 6 ori mai mare decît a cholchicinei.

Naftalina și alfa-clornaftalina au o acțiune asemănătoare cholchicinei.

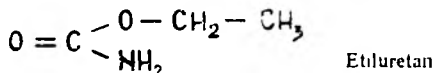
În ceea ce privește podofilina și podofiltoxina, ultima e mai puțin eficace.

Acțiunea cholchicinei și a podofilotoxinei este în parte parată de către glucoză. După Petronelle, tripaflavina inhibă respirația tisulară, formarea acidului timonucleinic și a acidului ribonucleinic scade, acesta din urmă crește însă sub influența cholchicinei. Acidul timonucleinic (desoxiribonucleinic acid) și acidul ribonucleinic scad temporar sub influența razelor Röntgen.

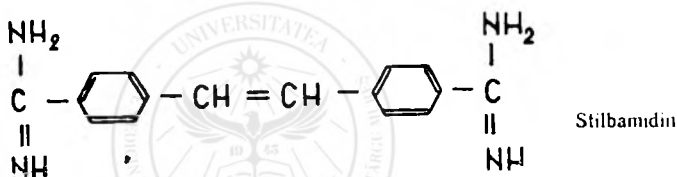
Experiențele lui Thiele arată că antagoniștii acidului folic au de asemenea acțiune citostatică care este parată total de factorul citrovorum, iar în parte de către vitaminele C și B, B<sub>12</sub> și de acidul folic. Asemenea substanțe antagoniste ale acidului folic sînt teropterina, aminopterina, acidul-pteroinic și acidul pteroil asparaginic.

Derivații purinici și ai pirimidonului desfășoară acțiuni antagoniste competitive.

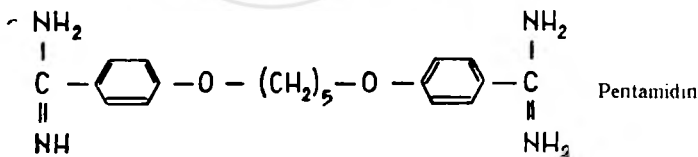
Pe baza acestor considerente s-au preparat cele mai diferite produse, însă prea puține au fost aplicate în practică. Aceste substanțe respectiv radicalii lor participă și se integrează în celulă, fapt confirmat cu izotopi radioactivi de Hamilton și colaboratorii care au lucrat cu 6-mercaptapurină (purinetol) la care sulfurul marcat S<sup>35</sup> s-a integrat în leucocitele copiilor bolnavi de leucemie acută.



În cursul experiențelor pe șoareci cu 8-C<sup>14</sup> mercaptapurină, substanța s-a putut pune în evidență în acizii nucleici ai diferitelor țesuturi.



Dintre substanțele sintetice, amintim etiluretanul care s-a dovedit eficace atât în experiențele pe șoareci cât și în practica clinică. După toate probabilitățile, împiedică sinteza nucleoproteinelor:



Stilbamidina și pentamidina folosite în tratamentul maladiilor protozoice din regiunile tropicale au o anumită importanță și din punctul de vedere al acțiunii exercitate asupra melomei multiple.

În afară de substanțele sintetice în tratamentul cancerului se folosesc hormoni, diferiți izotopi reactivi ca de ex. J<sup>131</sup> P<sup>32</sup> Sr<sup>84</sup> Thorium C, care însă nu aparțin grupe: substanțelor chemoterapeutice sintetice.

În concluzie, putem constata că chemoterapia tumorilor maligne are o importanță din ce în ce mai mare. Mijloacele de investigație moderne au creat posibilitatea ca cercetările ulterioare să se desfășoare nu prin încercare neselectivă a sutelor de compuși, ci să se bazeze pe cunoașterea metabolismului, chimismului tumorilor și pe studierea aprofundată a construcției chimice și a mecanismului de acțiune al substanțelor procedindu-se astfel la prepararea noilor substanțe.

*Bibliografia la autor.*

*Sosit la redacție: 29 iunie 1959.*